FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 363

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raoul SATGÉ

Né le 28 Janvier 1932, à Paris-12e

Présentée et soutenue publiquement le 196

Essai de traitement des états de détresse du nouveau-né et du prématuré par l'injection intra-rachidienne d'acétate de delta-hydrocortisone

•

A PROPOS DE 13 OBSERVATIONS

Président : M. LAMY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		JAYLE (M.-F.)
» »	*(Prof. à titre personnel)*	ETTORI (J.)
» »	*(Prof. à titre personnel)*	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
» »	*(Prof. à titre personnel)*	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		N...
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)

	MM.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	De Gennes (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque — Lacomme (M.) Foch (Suresnes) — Merger (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N...
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N...
Embryologie	Giroud (A.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Tuchmann-Duplessis (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	De Sèze (S.)
Histologie	Verne (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (P.)
» » (*Prof. à titre personnel*)	Deparis (M.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piédelièvre (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Galliard (H.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Couvelaire (R.)
» » (*Prof. à titre personnel*)	Laurence (G.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Milliez (P.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	Boudin (G.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Binet (L.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Bargeton (D.)
» (*Prof. à titre personnel*)	Parrot (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	Lepage (F.)
Physique médicale	Dognon (A.)
» » (*Prof. à titre personnel*)	Djourno (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Léger (L.)
Thérapeutique	Conte (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	Cabrol (C.) Couinaud (C.) Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Gauthier-Villars (Mlle P.) *pr. s. ch.*
Anatomie pathologique	Busser (F.) Gouygou (Ch.) Orcel (L.) Paillas (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)

	MM.
Bactériologie	Barbier (P.) Christol (D.) Tournier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.) *pr. s. ch.* Polonovski (J.) *m. conf.*
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports	Plas (F.)
Carcinologie	Denoix (P.) Mathe (G.)
Dermato-Syphiligraphie	Duperrat (B.)
Electro-Radiologie	Ledoux-Lebard (G.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.) Dausset (J.)
Histologie	Coujard (R.) *pr. s. ch.* Marois (M.) Racadot (J.)
Hydrologie	Cornet (A.)
Hygiène	Boyer (J.) *pr. s. ch.* Corre-Hurst (Mme L.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.) Dupont (V.)
Médecine légale	Derobert (L.) *pr. s. ch.* Hadengue (A.) Fournier (E.) Gueniot (M.)
Médecine du travail	Albahary (C.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Obstétrique	Granjon (A.) Hervet (E.) Le Lorier (G.) Morin (P.) Musset (R.) Robey (M.) Thoyer-Rozat (J.)
Ophtalmologie	Brégeat (P.) Saraux (H.)
Orthopédie	Judet (R.) Ramadier (J.)
Oto-rhino-laryngologie	Debain (J.)
Parasitologie	Chabaud (A.)
Pathologie chirurgicale	Barcat (J.) Binet (J.-P.) Cauchoix (J.) Chatelin (C.-L.) Dubost (Ch.) Dubost (Cl.) Faurel (J.) Flabeau (F.) Germain (A.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	Loygue (J.) Mercadier Perrotin (J.) Robert (H.) Thomeret (G.)
Pathologie exotique	Schneider (J.)
Pathologie expérimentale	Crosnier (J.) Hartmann (L.) Lœper (J.) Maurice (J.) Richet (G.)
Pathologie médicale	Aussannaire (M.) Bour (H.) Bouvier (J.) Bouvrain (Y.) Bricaire (H.) Brissaud (H.) Brocard (H.) Buge (A.) Castaigne (P.) *m. conf.* Catinat (J.) Contamin (F.) Coury (C.) Frezal (J.) Housset (E.) Laroche (Cl.) Lesobre (R.) Macrez (C.) Nick (J.) Pequignot (H.) *pr. s. ch.* Royer (P.) Wolfromm (R.)
Pédiatrie-Puériculture	Joseph (R.) Mande (R.) Mozziconacci (P.) Polonovski (C.) Rossier (A.)
Pharmacologie	Boissier (J.) Lechat (P.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Gougerot (L.) *m. conf. pr. s. ch.* Kellershohn
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
Psychiatrie	Pichot (P.)
Psychiatrie infantile	Duché (D.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)
Stomatologie	Cernéa (P.) Chaput (Mme A.) *m. conf. agr.* Grellet (M.)
Thérapeutique	Chassagne (P.) Lamotte (M.)
Urologie	Quenu (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) *pr. s. ch.* HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) *prof. sans chaire*
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raoul SATGÉ

Né le 28 Janvier 1932, à Paris-12e

Présentée et soutenue publiquement le 196

Essai de traitement des états de détresse du nouveau-né et du prématuré par l'injection intra-rachidienne d'acétate de delta-hydrocortisone

•

A PROPOS DE 13 OBSERVATIONS

Président : M. LAMY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538114_0027

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMY

Professeur de Génétique médicale à la Faculté
de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur de
bien vouloir présider cette thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARTIN J.

Médecin de l'Hôpital LENVAL

avec notre reconnaissance pour
son enseignement bienveillant.

AUX MEDECINS DE L'HOPITAL LENVAL

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHADOUTAUD L.

Chef de Service de Médecine Générale à l'Hôpital d'ANTIBES

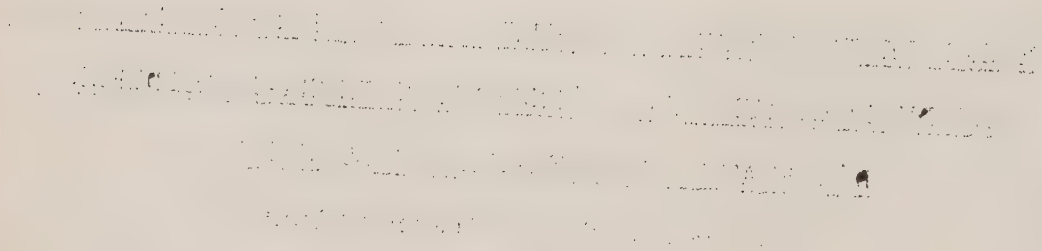
En témoignage de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES

des Facultés de CLERMONT-FERRAND et de PARIS

ESSAI DE TRAITEMENT DES ETATS DE DETRESSE DU NOUVEAU-NE ET DU PREMATURE PAR L'INJECTION INTRA-RACHIDIENNE D'ACETATE DE DELTA-HYDROCORTISONE

(A propos de 13 Observations)



- I N T R O D U C T I O N -

Au sens large, les états de détresse néo-natale sont l'expression clinique de difficultés majeures d'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine.

Essayons de préciser cette définition :

Il importe d'abord d'écarter du cadre des Etats de Détresse les accidents terminaux d'affections néo-natales aujourd'hui bien individualisées : les accidents imputables aux malformations, aux infections bactériennes et virales, aux syndromes hémorragiques ou hémolytiques/etc.. sont autant d'affections qui exigent d'abord un diagnostic puis une thérapeutique très précis pour avoir des chances d'évoluer favorablement .

Nous avons également exclu de notre Essai Thérapeutique les états de mort apparente à la naissance, dans le premier temps où ils relèvent de la réanimation d'urgence : ceci nous a été imposé par le cadre de ce travail effectué dans le Service de Pédiatrie du Docteur ROVINSKI, à l'Hôpital LENVAL (Nice) - Service qui ne reçoit le nouveau né que passé ce premier temps,

Les âges des nouveau-nés et des prématurés dont nous avons recueilli les observations présentées ici, sont compris entre trois heures après la naissance et trois jours.

Si nous avons réuni des cas concernant l'enfant né à terme et d'autres cas concernant le prématuré, c'est que bien des aspects de la détresse néo-natale leur sont communs.

Nous sommes restés fidèles à l'expression "ETATS DE DETRESSE NEO-NATALE", pour plusieurs raisons :

- d'abord parce qu'elle exprime bien la gravité des accidents dont il s'agit . si le pronostic individuel de ces accidents est souvent fort difficile, ils restent statistiquement une circonstance de

mortalité importante chez l'enfant à terme, et encore plus importante chez le prématuré.

- ensuite parce qu'il nous semble intéressant de garder rassemblés sous une même étiquette, des troubles apparemment aussi disparates que ceux provoqués par exemple par une hémorragie méningée, une atélectasie pulmonaire ou la simple immaturité des centres respiratoires.

En effet, l'inter-réaction des divers éléments pathogéniques de ces accidents est aujourd'hui fait reconnu; bien souvent l'antériorité d'un des facteurs fonctionnels ou d'une des lésions reste difficile à affirmer en face du tableau clinique, voire après l'autopsie.

Si donc l'expression "Etats de Détresse Néo-Natale" recouvre un vaste ensemble pathologique, aux frontières insuffisamment déterminées, elle n'en reste pas moins notion utile pour le Thérapeute.

o

o o

Nous rappellerons dans notre première partie quelques notions sur la Clinique, l'Etiologie, l'Anatomie Pathologique, et la Pathogénie des Etats de Détresse, ainsi que les thérapeutiques utilisables à ce jour.

Dans la deuxième partie, nous verrons quelques aspects de la pharmacodynamie des dérivés cortisoniques injectables par voie intra-rachidienne, et nos observations.

- C L I N I Q U E -

I - DEBUT

Il peut se schématiser d'une manière assez simple.

a) dans une première éventualité, l'état de l'enfant à la naissance était normal, le comportement des premières heures également, et les accidents n'apparaissent qu'avec un certain retard.

b) Dans une seconde éventualité, l'enfant est né en état de mort apparente.

Il a été réanimé avec un succès plus ou moins long à obtenir, et dans ce cas, ou bien la réanimation est suivie d'emblée de manifestations pathologiques, ou bien l'état général et les différentes fonctions semblent se normaliser, et les accidents ne se développeront que secondairement.

c) Quelque soit l'état à la naissance, les débuts retardés après un temps de latence allant de quelques heures à un ou deux jours sont les plus fréquents.

Notons dès maintenant l'intérêt de ce temps de latence :

il correspond selon les cas à la révélation clinique de lésions préexistantes et irréversibles, à la constitution de nouvelles lésions, ou à l'épuisement fonctionnel de l'organisme. C'est sur ces deux dernières possibilités, que repose la notion d'une détresse néonatale évoluant pour son propre compte, et donc accessible à la Thérapeutique.

II - PERIODE D'ETAT

Les symptômes sont variés, mais les divers tableaux dans lesquels ils se groupent sont peu nombreux, et les cas où tout se résume à deux ou trois symptômes sont assez fréquents.

Schématiquement et sans faire ici d'interprétation pathogénique, distinguons d'abord deux cas :

A - LES TROUBLES NEUROLOGIQUES SONT AU PREMIER PLAN

Le tableau clinique est celui qui est rapporté habituellement à l'Hémorragie Cérébro-Méningée ou à l'Oedème Cérébral.

Les symptômes comprennent (A. ROSSIER)

- un aspect généralement évocateur :

teint plus ou moins gris ou cyanosé, yeux ouverts et comme inquiets, cris plaintifs ou gémissement continu, agitation.

- tension de la fontanelle

- troubles du tonus :

hypertonie ou plus souvent hypotonie marquée, allant jusqu'à la résolution musculaire complète.

- troubles des réflexes néo-nataux :

hyperexcitabilité ou absence de réactions.

- sont très fréquents également: crises convulsives plus ou moins franches, à topographie plus ou moins étendue, ou au contraire, somnolence et coma.

- des signes oculaires : nystagmus, strabisme

- des troubles vaso-moteurs : oedème sus-pubien, sclérème, apparition de placards rouges ou violacés (de mauvais pronostic).

B - D'AUTRES FOIS, LES TROUBLES RESPIRATOIRES RETIENNENT L'ATTENTION.

- cyanose continue ou paroxystique

- profond tirage épigastrique inspiratoire - dyspnée

- respiration accélérée ou très irrégulière

- à l'auscultation, diminution ou abolition du murmure vésiculaire, présence de râles plus ou moins fins, d'encombrement bronchique, ou rappelant l'oedème pulmonaire

- à l'examen radiologique, existence de zones opaques fixes ou plus ou moins mobiles.

C - Les troubles du RYTHME CARDIAQUE

se rencontrent dans l'un et l'autre groupe de symptômes précédemment décrits : tachycardie ou plus souvent bradycardie ou instabilité du rythme.

LA COURBE THERMIQUE :

montre parfois un peu de fièvre, mais bien plus souvent, pour autant que la durée d'évolution lui confère une valeur, elle est nettement hypothermique.

D - Enfin la symptomatologie se résume assez fréquemment en particulier chez le petit prématuré, en la répétition de CRISES D'APNEE AVEC CYANOSE

Il s'agit d'arrêts respiratoires complets, survenant brusquement, et s'accompagnant d'une cyanose brutale et massive, et de ralentissement cardiaque.

Parfois, le coeur est inaudible, et sans la persistance d'une certaine turgescence veineuse périphérique, l'enfant pourrait passer pour mort.

Après une période plus ou moins prolongée, les mouvements respiratoires reprennent, soit par petites inspirations de plus en plus rapides, soit par une sorte de "gasp" initial auquel font suite des inspirations normales.

Les accès tendent à se répéter de plus en plus fréquemment, et s'accompagnent alors de signes alarmants : sclérème et ecchymoses spontanées, mais ils peuvent aussi cesser définitivement, en ne laissant aucune séquelle, ce qui confirme leur origine plus fonctionnelle qu'organique, dans un certain nombre de cas.

III - EVOLUTION

Elle se fait souvent sans gradation nette, ce qui rend le pronostic difficile.

a) La mort peut survenir brusquement par syncope, ou d'une manière progressive par collapsus, arrêt respiratoire puis cardiaque, ou dans un état d'asphyxie manifeste.

b) L'amélioration quand elle se produit est souvent assez rapide, spontanément ou suivant un geste thérapeutique utile. Dans l'immédiat, cette amélioration peut être totale.

Pourtant, dans les jours qui suivent une Hémorragie Méningée, une Hydrocéphalie pourra se constituer, des crises convulsives pourront apparaître; de même, les fausses routes alimentaires risqueront d'aggraver par une surinfection des troubles respiratoires déjà préexistants.

c) quant à l'évolution lointaine, la clinique ne permet guère de la prévoir, les troubles "exprimés" n'étant pas parallèles à l'irréversibilité des lésions. Un certain nombre de nouveau-nés ayant eu ces débuts difficiles, deviendront des infirmes moteurs cérébraux, ou présenteront des séquelles psychiques....

Chez les prématurés par contre, les statistiques ne sont dans l'ensemble pas trop sombres : 12% seulement de séquelles au total chez les prématurés, ayant présenté une Hémorragie-Méningée d'après A. ROSSIER.

- ETIOLOGIE -

L'Etiologie des états de Détresse Néo-natale est complexe.

Elle inclut des causes anté-natales, natales, et post-natales, dont les responsabilités respectives sont parfois difficiles à départager, associées que sont souvent ces causes entre elles, dans les proportions les plus variables.

I - CAUSES ANTE-NATALES

Tous les mécanismes par lesquels la pathologie ante-natale pourra contribuer aux difficultés des premières heures, sont encore imparfaitement connus (LELONG).

On peut penser que seul un développement normal du foetus in utéro, permet que la naissance ne soit qu'une transition très progressive entre les deux modes de vie intra et extra-utérine.

Ici interviennent sans doute les maladies maternelles, foetales, placentaires, avec leurs interdépendances et leurs différentes étiologies :

Intoxications, infections ante-natales, carences vitaminiques, et hormonales, spoliations sanguines, etc....

Toute cette pathologie est de plus cause fréquente de prématurité, elle-même grande responsable d'Etats de Détresse.

II - CAUSES NATALES ou obstétricales

Ce sont les plus anciennement connues. Elles jouent un rôle de première place, à l'origine des Etats de Détresse du nouveau-né à terme dont le développement intra-utérin s'est déroulé sans encombre.

Elles peuvent également intervenir dans tous les autres cas, en particulier chez le prématuré, dont le petit volume ne rend pas l'accouchement exempt de risques pour le foetus (LACOMME).

Elles sont groupées sous le nom de "souffrance foetale" avec ses aspects biologiques et mécaniques : anoxie et traumatismes divers, pendant le travail ou à l'expulsion.

III - CAUSES POST-NATALES

Elles sont formées de la réunion de deux groupes de facteurs.

a) les premiers rassemblent les conditions extérieures plus ou moins favorables auxquelles l'organisme doit s'adapter, c'est-à-dire les éléments climatiques température, milieu atmosphérique, concentration en oxygène, humidité, etc....(GRISLAIN)

b) les seconds, intrinsèques, sont les difficultés des remaniements physiologiques rendus obligatoires par le passage de la dépendance foeto-maternelle, à l'autonomie du nouveau-né : mise en train de la respiration pulmonaire, modifications cardio-vasculaires, régulations vaso-motrices, et d'une urgence moindre, début des activités digestives.

Si les organes dont dépendent ces fonctions sont immatures, on conçoit que les difficultés augmentent la prématurité est donc ici encore, une cause majeure de Détresse.

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

Voici brièvement résumées les principales lésions qu'on retrouve à l'autopsie des nouveaux-nés morts en Etat de Détresse.

I - LESIONS CEREBRO-MENINGEES

Les travaux Français insistent sur leur très grande fréquence, ceux de LELONG et LAUMONIER par exemple, dont une statistique porte sur 150 cas de prématurés décédés dans un tableau d'asphyxie entre la cinquième heure et le huitième jour après la naissance.

A - MACROSCOPIQUEMENT, il peut s'agir

a) d'Hémorragies purement méningées.

Elles sont localisées par plaques sur la leptoméninge, au niveau de la convexité ou de la base, ou plus ou moins diffuses dans les espaces sous-arachnoïdiens, avec dans ce cas, une tendance à l'accumulation de caillots au point déclive que représente la région bulbo-protubérancielle.

C'est seulement dans le cas d'une Hémorragie-Méningée plus ou moins diffuse, qu'on a pu en faire le diagnostic in vivo, par la ponction lombaire ou sous-occipitale.

L'interprétation des résultats de cette ponction lombaire, pose quelques problèmes dans les Etats de Détresse Néo-Natale.

En général :

- liquide céphalo-rachidien sanglant et inocoagulable, après ponction facile = Hémorragie-Méningée massive

- liquide céphalo-rachidien rouge, rosé, ou xanthochromique, homogène = Hémorragie-Méningée.

- liquide d'abord rouge puis plus clair, non homogène, surtout

après ponction difficile = piqûre vasculaire.

A l'analyse cyto-chimique :

La présence de nombreuses hématies altérées et l'hypercytose signent l'Hémorragie -Méningée; mais il faut tenir compte des normes assez larges du liquide céphalo-rachidien, dans les premiers jours de la vie, où l'on peut trouver une albuminorrachie élevée (0,60 gr) une hypercytose (10 leucocytes) et quelques hématies (20 à 60) sans que cela soit pathologique (ALISON).

Inversement, il peut exister une Hémorragie -Méningée localisée, à plus forte raison une Hémorragie-Cérébrale ou intra-ventriculaire, avec liquide céphalo-rachidien normal à la Ponction Lombaire.

Mais le seul fait d'obtenir un liquide abondant, même s'il est clair (a fortiori un liquide hypertendu), dans les premières 48 heures de la vie est déjà anormal.

b) Aux Hémorragies-Méningées peuvent s'associer des Hémorragies-Cérébrales intra-parenchymateuses de localisations diverses.

c) plus souvent s'y ajoute une Hémorragie intra-ventriculaire qu'on peut également rencontrer isolée, chez le prématuré (LAUMONIER). Dans ce dernier cas, l'origine de l'épanchement sanguin est en règle une rupture veineuse peri-ventriculaire.

B - HISTOLOGIQUEMENT

En l'absence de traumatisme mécanique majeur, l'Hémorragie méningée se fait le plus souvent, sans rupture vasculaire, par effraction des globules hors des capillaires.

Autour et au-delà des zones hémorragiques, existe une vaso-dilatation capillaire intense.

Cette vaso-dilatation rencontrée dans 90% des cas, au niveau

des méninges, dans les travaux de LELONG et LAUMONIER précités, atteint aussi avec une fréquence moindre d'autres territoires vasculaires, fait qui a inspiré à ces auteurs nne interprétation pathogénique pleine d'intérêt.

- Pour en terminer avec les lésions cérébro-méningées, citons l'oedème isolé de la Leptoméninge, et du tissu cérébral, dont la fréquence est de 1/4 environ de celle des Hémorragies.

II - LESIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Elles viennent au deuxième rang pour les auteurs Français, au premier pour les auteurs Américains, et comprennent schématiquement.

a) l'Atelectasie complète ou plus ou moins étendue (lésions les plus fréquentes);

- les différents stades d'immaturité pulmonaire.

b) les lésions secondaires aux différentes modalités d'inhalation amniotique.

c) le cas assez particulier des membranes hyalines qui s'associent fréquemment avec une Hémorragie-Méningée (LELONG)

d) des lésions très différentes peuvent être retrouvées : Apoplexies et infarcissements plus ou moins localisés, alvéolite, emphysème.

III - LES AUTRES LESIONS VISCERALES

Au niveau des glandes endocrines, du foie, du territoire des coronaires, etc....peuvent se rencontrer des lésions de congestion, d'Hémorragie intra-parenchymateuse, et cette vaso-dilatation que nous avons déjà constaté au niveau du cerveau.

IV - LES LESIONS VASCULAIRES

Au lieu de considérer tour à tour les différents viscères, il est normal de rapprocher l'ensemble des lésions vasculaires dont ils sont le siège. Ceci d'autant plus, que ces lésions vasculaires peuvent exister isolément sans lésions associées des parenchymes (LELONG et LAUMONIER).

Cette notion ouvre la porte aux interprétations pathogéniques épuisement fonctionnel; état de choc, phénomène de REILLY.

FREQUENCE DES ETATS DE DETRESSE -

Citons à ce sujet quelques chiffres, et tout d'abord quelques statistiques témoignant de l'importance des lésions Cérébro-Méningées, dans la mortalité et la morbidité des premiers jours.

1°/- Les statistiques de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Paris, relèvent pour l'ensemble des prématurés pendant dix ans, 16,6% de sujets atteints d'Hémorragie-Méningée vérifiée à la Ponction Lombaire ou à l'autopsie.

Pour les mêmes auteurs, un sur cinq ou un sur six environ des prématurés de moins de 2.000 gr. sont atteints d'Hémorragie-Méningée.

2°/ Pour ROSSIER , l'Hémorragie Méningée est cause de 41% de l'ensemble des décès des prématurés, et pour GIRAUD elle est en cause dans 52% des cas.

3°/ Les causes de mortalité de prématurés, dans les trois premiers jours établies à l'autopsie par LAUMONIER, relèvent

- lésions Cérébro-Méningées : = 73%	Hémorragies	59%
	Oedème	14%
- lésions pulmonaires = 10%	Atélectasie massive	6%
	Aspiration amniotique	2%
	Membrane hyaline	1%
	Apoplexie pulmonaire	1%
- lésions vasculaires (congestion diffuse)		7%

soit: 90% au total, les 10% restants comprenant essentiellement des causes infectieuses, malformatives, ou l'absence de lésion apparente.

4°/- pour Agnès MAC GREGOR les causes de mortalité des 3 premiers jours (prématurés et nouveaux-nés à terme), comprennent .

- 27,6% d'hémorragies intra-craniennes
- 13,1% d'asphyxies

soit environ 40% de mortalité, rentrant dans le cadre que nous avons défini au début.

Si ces derniers chiffres sont sensiblement plus faibles que les précédents, c'est parce que la statistique d'A. MAC GREGOR citée ici concerne une majorité de Nouveaux-nés à terme, et surtout parce que cet auteur classe sous une rubrique spéciale les "Traumatismes obstétricaux" patents.

°

° °

- P A T H O G E N I E -

Elle a donné lieu à une littérature très abondante, dont nous nous bornerons à rappeler brièvement quelques chapitres

- le mécanisme des lésions vasculaires
- le rôle de l'anoxie et les discussions auxquelles ce rôle a donné lieu
- le rôle des troubles neuro-végétatifs

I - MECANISME DES LESIONS VASCULAIRES

Parmi elles, les ruptures vasculaires importantes proviennent de traumatismes mécaniques ou d'apoplexies par déséquilibre circulatoire brutal.

Les ruptures capillaires et surtout les hémorragies par effraction des globules, bien plus fréquentes, sont plus intéressantes du point de vue de la pathogénie.

Les troubles de la crase sanguine n'interviennent pas ou très peu à l'origine de ces effractions. La crase est le plus souvent normale dans l'hémorragie méningée (laquelle manque souvent au cours de la maladie hémorragique néo-natale: ROSSIER).

Les facteurs en cause sont donc la fragilité de la paroi elle-même des capillaires et surtout les troubles nerveux et humoraux qui entraînent la vaso-dilatation et la congestion intense puis l'exhémie plasmatique et globulaire.

II- ROLE DE L'ANOXIE

Comme toujours en pareil cas, les troubles humoraux peuvent intervenir soit directement sur l'effecteur vasculaire, soit par intermédiaire des centres neuro-végétatifs de la vaso-motricité.

Parmi ces troubles humoraux, l'anoxie a longtemps été considérée comme jouant un rôle primordial.

Cette conception s'appuyait sur un certain nombre de faits ou d'hypothèses.

L'anoxie a toujours été tenue responsable de certains accidents anté-nataux, et considérée comme une cause importante de souffrance foetale.

Après la naissance, à l'anoxie anoxique peut s'ajouter une anoxie de stase, par insuffisance cardiaque ou état de choc. Ainsi, au-delà des évidences cliniques de l'asphyxie qu'on retrouve si souvent, il est certain que le défaut d'approvisionnement cellulaire en oxygène a des modalités multiples dans la période post-natale; troubles respiratoires, "trappage" du sang dans les viscères, etc...

Enfin, personne ne songerait à nier le rôle bénéfique de l'oxygénothérapie dans les Etats de Détresse.

On a voulu aller plus loin et expliquer les lésions directement par l'anoxie des tissus, mais là ont commencé les controverses.

De nombreux auteurs se sont attachés alors à montrer que l'on doit se garder de faire de l'anoxie le facteur unique ou le point de convergence indispensable des autres éléments de cette pathogénie complexe.

Même si l'anoxie méritait de conserver une place exceptionnelle, il conviendrait de préciser à quels niveaux et par quels mécanismes elle intervient, et de rappeler ici les conclusions de F.CONTAMIN dans son rapport au Congrès de Bruxelles en 1953:

"Le système nerveux est prédominant à tous égards, au cours des états anoxiques : c'est lui qui est responsable des réactions respiratoires, cardio-vasculaires, de la secrétion d'adrénaline, et de la plupart des réactions vaso-motrices viscérales".

Mais des arguments directs en particulier ceux de LELONG, ont donné le jour à des interprétations pathogéniques plus satisfaisantes.

Tout d'abord,le nouveau-né et surtout le prématuré "fait pour la vie en anaérobiose", ont une résistance exceptionnelle à l'anoxie, comme le prouvent les exemples classiques de prématurés ranimés pendant dix minutes, voire vingt minutes et plus, au cours d'un état de mort apparente, et survivant ensuite sans séquelles.

Ensuite, l'aspect des lésions histologiques a été particulièrement instructif :

a) pour les lésions vasculaires d'abord, il est impossible de voir dans la vaso-dilatation capillaire et l'effraction des globules, une simple conséquence de la baisse du taux d'oxygène sanguin en effet, cette interprétation ne rendrait pas compte de la répartition très spéciale des ces lésions dans l'organisme (LELONG).

b) pour les lésions parenchymateuses, tissus nerveux compris, il n'existe pas, toujours pour LELONG, de dégénérescence ou de nécrose cellulaire caractéristique de l'anoxie.

La persistance du glycogène tissulaire qui normalement aurait dû disparaître en anaérobiose, laisse également supposer des mécanismes biochimiques plus complexes que la seule privation d'oxygène.

Ainsi il semble bien que dans certains cas, des lésions cellulaires irréversibles surviennent sans rapport immédiat avec une carence d'apport oxygéné.

LELONG rapproche la persistance du glycogène intra-tissulaire de la topographie pluri-viscérale des perturbations vaso-motrices,

le même auteur constate également l'absence de corrélation entre l'importance des lésions cellulaires et l'intensité des réactions vasculaires alors qu'inversement, il semble exister un rapport fréquent entre l'intensité des lésions vasculaires et la gravité de l'état clinique; et il conclut que "le nouveau-né en détresse grave n'est pas seulement un anoxique, mais qu'il est anatomiquement un choqué".

Rapprochables de ces déductions de LELONG à partir des lésions anatomiques, parce qu'apparentés également à ceux des états de choc, sont les troubles humoraux qui existent à côté de l'anoxémie

- hypercapnie, favorisée par le manque relatif d'anhydrase carbonique dans l'organisme du nouveau-né (MINKOWSKI).
- acidose liée à l'hypercapnie et aux troubles métaboliques
- hémoconcentration par transsudation séreuse interstitielle qui s'ajoute à la polyglobulie néo-natale.
- enfin, baisse du taux sanguin des corticoïdes, mise en évidence pendant la période néo-natale par R.KLEIN ,S. FORTUNATO, et C.PAPADATOS (cités par R. PIERRET et collaborateurs).

Ces trois dernières perturbations humorales contribuent sans doute à entretenir par action directe la vaso-dilatation et l'hyperperméabilité capillaire. Pour ALISON, les troubles humoraux passent au premier plan quand la détesse se prolonge.

Mais dans les cas évoluant rapidement, on peut penser que le rôle du système nerveux est prépondérant.

III - ROLE DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF

Dans leur étude sur le "Syndrome d'épuisement du prématuré" R. PIERRET, A.BRETON et G.LEFEBVRE aboutissent à des conclusions qu'on peut rapprocher de celles de LELONG sur l'importance des désordres neuro-végétatifs au cours des Etats de Détresse néo-natale.

Ces auteurs prennent comme point de départ de leurs réflexions le fait que quelques remarques cliniques simples, permettent de prévoir dans une certaine mesure les chances de survie d'un prématuré.

Ces critères de survie sont :

- le rapport poids sur taille,
- le degré d'hypothermie atteint dans les premières heures
- l'existence ou l'absence de sclérème et d'ecchymoses spontanées, c'est à dire de troubles vaso-moteurs majeurs et d'augmentation importante de la perméabilité capillaire.
- le franchissement des caps que représentent la 36ème heure, le troisième jour, et la première semaine de la vie

En examinant ces critères, on constate que le premier est directement en rapport avec le degré de trophicité.

Le deuxième, si l'on en retranche les causes extrinsèques de refroidissement, est en rapport avec la maturation des centres neuro-végétatifs de la thermo-régulation.

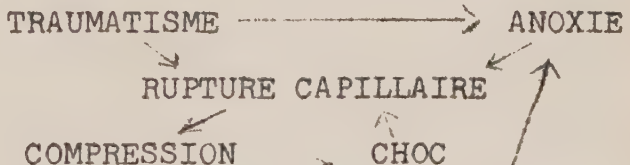
Les deux derniers critères font intervenir pour une part importante, ce que l'on peut appeler malgré l'imprécision de ces termes, la résistance du système neuro-végétatif.

Abordant le problème de la date de survenue des lésions constatées à l'autopsie, les mêmes auteurs pensent que la part du traumatisme mécanique de la naissance se reconnaît assez bien. Il est plus difficile de distinguer les lésions dues à l'anoxie in utero et les lésions constituées après la naissance, mais l'accent est mis sur l'importance de ces dernières.

Sur le plan de la physio-pathologie organique, la possibilité d'aggravation à la période post-natale des lésions existant à la naissance, est retrouvée dans l'interprétation habituellement admise de l'enchaînement des troubles, dont nous donnerons deux exemples.

A - Le premier exemple est celui des troubles observés au cours de l'hémorragie méningée néo-natale, tels que les résume ROSSIER:

- l'hémorragie méningée traumatique ou anoxique est un facteur mécanique de compression cérébrale et bulbaire.
- cette compression entraîne à son tour un état de choc et des troubles respiratoires d'origine centrale eux-mêmes cause d'anoxie et par là de nouvelles effractions sanguines.



- chacun des éléments peut être considéré comme un point de départ possible du cercle vicieux.

Le retentissement des troubles ici schématisés, se fait d'ailleurs dans tout l'organisme, et les perturbations cardiaques,

neuro-végétatives, métaboliques, etc... qui s'ensuivent, jouent à leur tour un rôle dans l'évolution de la détresse.

B - Le deuxième exemple est celui des crises répétées d'Apnée avec cyanose du prématuré.

Ces crises peuvent s'expliquer de la façon suivante :

- L'immaturité et la "paresse" des centres respiratoires rendent la respiration périodique quasi-physiologique chez le prématuré. Il n'y a par conséquent qu'un pas à franchir entre une pause respiratoire aux limites de la normale, et une Apnée gravissime.
- l'état de la fonction cardiaque est rendu précaire par les surcharges circulatoires :
  - surcharges physiologiques de la petite circulation lors des débuts de son fonctionnement, par insuffisance d'aspiration pulmonaire, à laquelle peut s'ajouter le barrage créé par une Atelectasie.
  - "barrages périphériques" de la grande circulation que constituent des troubles vaso-moteurs ou un sclérème éventuels.
  - Tout se passe comme si, à l'apnée induite par une pause respiratoire s'ajoutait un spasme de l'arbre broncho-vasculaire. Il s'en suit un brusque retour de la circulation vers un type foetal, par la remise en fonction des shunts Droit-Gauche (KARLBERG et LIND).

La brutalité de cette modification de l'hémodynamique et l'anoxie consécutive peuvent alors entraîner des lésions nerveuses centrales source de nouveaux troubles. (PIERRET, BRETON et LEFEBVRE).

Ces exemples montrent que les troubles physio-pathologiques des Etats de Détresse, résultent de l'intrication de nombreux éléments retentissant les uns sur les autres, auxquels on a logiquement tenté d'opposer une thérapeutique ayant plusieurs points d'action.

- T H E R A P E U T I Q U E S -

A - PROPHYLACTIQUES

1°/ L'origine ante-natale de certaines causes prédisposant aux accidents néo-nataux, fait commencer les traitements prophylactiques avec l'hygiène générale de la grossesse, la prévention et le traitement des maladies propres à la gestation et des affections inter-currentes dont il n'est pas question de rappeler ici les modalités.

Signalons seulement l'intérêt de la vitaminothérapie chez la femme enceinte : vitamines E et P augmentant la résistance capillaire du foetus. Vitamine K pendant le travail comme anti-hémorragique pour la mère et l'enfant.

2°/- Pendant le travail et lors de l'accouchement à terme, les règles à observer sont connues de tous :

- pas d'intervention qui ne soit nécessaire, efficace et non traumatisante,
- éviter le plus possible les substances toxiques directement (anesthésiques et analgésiques), ou par les traumatismes mécaniques ou chimiques qu'elles entraînent (post-hypophyse).
- assurer une oxygénation suffisante du foetus par l'intermédiaire de l'organisme maternel.

3°/ Au cours de l'accouchement prématuré :

- la prévention de l'hypoxie et des traumatismes doit être encore plus minutieuse (MAYER), ce qui ne signifie pas toujours abstention de manoeuvres obstétricales (les auteurs américains ont montré par exemple l'intérêt du

forceps bas abrégeant l'expulsion . HINGSON et C.SMITH cités par MAYER).

- après la naissance . la section légèrement retardée du cordon est préférable:

  les soins à donner ensuite au prématuré sont aujourd'hui bien codifiés.

- la douceur des manipulations s'impose tout particulièrement.

4°/ En cas de mort apparente :

l'observation attentive, la précision et la rapidité des manoeuvres de réanimation sont des gages de succès.

5°/ Enfin, lorsque les circonstances ante-natales ou obstétricales font craindre l'apparition d'accidents, deux moyens nous sont offerts pour tenter de les prévenir ou de les minimiser :

- l'incubateur
- les substances protectrices vasculaires

a) <u>l'incubateur</u>

la mise de l'enfant en incubateur réalise les conditions climatiques indispensables

- chaleur, d'autant plus nécessaire que le nouveau-né est choqué ou hypothermique ou qu'il s'agit d'un plus petit prématuré.
- atmosphère oxygénée et degré d'humidité élevé auquel elle doit être associée.
- L'incubateur permet la position la meilleure pour l'enfant décubitus dorsal, horizontal, la tête en légère hyperextension, et facilite la surveillance constante absolument nécessaire.

b) Les substances protectrices vasculaires :

Adrénochrome, vitamine P, ou anti-hémorragiques (vitamine K1) sont ici indiquées bien que leur efficacité soit discutable.

B - TRAITEMENTS CURATIFS

Ils comprennent principalement :

La désobstruction, l'oxygénothérapie, la respiration assistée, la ponction lombaire, et un certain nombre de médications.

1°/- La désobstruction des voies respiratoires supérieures, nez et pharynx, à la sonde molle et sous faible dépression, doit être un geste habituel.

La désobstruction profonde, trachéale ou bronchique est au contraire très discutée. SMITH la conseille en particulier dans les troubles respiratoires des enfants nés par césarienne.

D'autres auteurs la critiquent en soulignant :

- les risques de lésion de la muqueuse
- la rareté des exsudats bronchiques
- l'impossibilité pratique d'aspirer les liquides profondément inhalés, que seule peut chasser une bonne expansion pulmonaire (A. BLOXSOM).

2°/- L'oxygénothérapie , pour la plupart des auteurs, doit être employée très largement pour avoir des chances d'être efficace.

a) les inconvénients classiques de l'oxygène sont ici assez faciles à éviter

L'irritation de l'arbre respiratoire par l'oxygène donné pur sec et sans discontinuité, est évitée par l'atmosphère humide (70 à 80% d'humidité), le mélange à l'air ou l'emploi intermittent d'oxygène pur.

L'inhibition des centres respiratoires par le maintien d'une trop forte concentration sanguine, se reconnaît à l'existence de pauses respiratoires s'accompagnant de teint rosé des téguments.

Cet incident ainsi que l'agitation dûe parfois à l'oxygène cessent en diminuant la concentration ou en espaçant les prises.

b) les modalités d'administration sont dictées par les symptômes cliniques.

- en présence de mouvements respiratoires, l'oxygènation peut se faire soit en incubateur, en règlant la concentration d'après la cyanose et la dyspnée (un débit de six à sept litres par minute après avoir bouché les orifices de la couveuse est nécessaire, pour obtenir une concentration de l'ordre de 70 à 80%) - soit par masque étanche avec une source continue, un débit moindre (2 litres par minute) et surtout une pression contrôlée : pas plus de 30 cm d'eau chez le nouveau-né à terme et 25 cm chez le prématuré.
- en l'absence de mouvements respiratoires (apnée)l'oxygène ne peut être administré que par insufflation, par respiration assistée ou par voie digestive.

c) l'administration d'oxygène par voie gastro-intestinale mériterait peut être d'être plus souvent utilisée (YLPO Y. AKERREN, N.FURSTENBERG).

De réalisatinn facile, ces meilleurs indications semblent les détresses respiratoires précoces, proches de l'état de mort apparente (J.FLEURY).

3°/ La respiration assistée comprend :

a) l'insufflation rythmée d'oxygène directement dans les poumons par appareil du type E.J. RESSUCINETTE ou KREISELMANN-RESSUCITATOR, qui ont succédé à l'antique insufflation buccale.

b) des manoeuvres de respiration artificielle adaptée au nouveau-né : pressions manuelles douces, au rythme de 20 à 25 par minute, sur les parois latérales du thorax, remplacées chez le prématuré par les soulèvements rythmés du thorax (MARY CROSS) ou les stimulations cutanées par frôlement et chatouillement (PIERRET BRETON et LEFEBVRE).

4°/ La ponction lombaire outre son intérêt diagnostique cité plus haut, a parfois un rôle curatif tout à fait net par décompression des centres nerveux.

Classiquement, elle est indiquée dans tous les cas où existent des signes de souffrance du système nerveux central : agitation, convulsions, troubles du tonus, et troubles respiratoires habituellement considérés comme "centraux" : cyanose persistante (ROSSIER), polypnée.

En cas d'hypertension du liquide céphalo-rachidien , l'amélioration qui suit la soustraction de quelques centimètres cubes de liquide est souvent indiscutable : on peut alors répéter une à deux fois la ponction lombaire à quelques heures d'intervalle.

Dans les mêmes circonstances, l'échec de la ponction lombaire est une indication à pratiquer une ponction sous-occipitale.

Enfin, la ponction lombaire est la voie d'injection que nous avons toujours utilisée lors de notre essai de thérapeutique de l'état de détresse, par l'acétate de Delta-Hydrocortisone intra-rachidien, et à ce titre elle nous intéresse tout particulièrement.

Faite dans les conditions habituelles d'aseptie stricte, avec une aiguille fine, d'une main légère (le canal n'est qu'à quelques mm. chez le prématuré) en aspirant un liquide souvent rare et albumineux, elle est inoffensive et de réalisation assez facile.

5°/ Les médications classiquement utilisables à ce jour, dans les Etats de détresse, comprennent :

- des analeptiques et des sédatifs
- certaines techniques visant à corriger les troubles neuro-végétatifs ou métaboliques
- enfin la corticothérapie par voie générale (orale, intra-musculaire, intra-veineuse).

a) les analeptiques agissent sur les centres nerveux (les centres respiratoires en particulier), soit directement (Camphre, Cafèine, Coramine, Cardiazol) soit par l'intermédiaire de chémo-récepteurs (Lobeline, Sparteine) et ils ont de plus une action plus ou moins nette sur le mypcarde (Sparteine, Heptamyl, Theophylline).

GRISLAIN a préconisé le mélange : caféine, coramine, et lobéline injecté à très petites doses répétées.

Les analeptiques ont été critiqués, certains auteurs leur accordant peu d'intérêt (BLAIKLEY) d'autres leur reprochant les désordres cardio-respiratoires et l'épuisement probable des centres nerveux qu'ils peuvent produire à des doses pourtant réduites.

La plupart des auteurs en font malgré tout un usage qui nous semble justifié. Les recherches expérimentales de R. PIERRET, A. BRETON et G. LEFEBVRE ont permis peut être de mieux apprécier ce que l'on est en droit d'attendre des ana-

leptiques en même temps qu'elles ont montré l'effet régulateur cardio-respiratoire possible d'autres drogues (vago-mimétiques).

b) les sédatifs sont d'abord des drogues symptomatiques des états d'agitation et des convulsions plus ou moins franches que l'on peut rencontrer au cours de la détresse néo-natale.

- le calcium intra-veineux semble avoir parfois un heureux effet même en l'absence de toute symptôme tétaniforme.
- le gardénal très employé possède outre son action centrale, un effet régulateur neuro-végétatif.
- cet effet est plus net encore avec le Largactil, sans doute capable "de couper en plusieurs points les phénomènes d'interaction entre l'ébranlement du système nerveux, l'anoxie, et les troubles viscéraux"(J.ROVINSKI)

Le largactil a malheureusement le gros inconvénient d'être vaso-dilatateur, mais il reste utile dans certains cas donné per os seul à raison de 1 à 2 mgr par kg de poids et par 24 heures, ou associé au gardénal en cas de convulsions.

c) les injections intra-veineuses de sérum glucosé hypertonique ont pour but de lutter contre l'oedème cérébral.

Pour combattre les troubles métaboliques, ALISON a préconisé dans le cas de cyanoses à répétition, la perfusion intraveineuse de plasma et de sérum glucosé isotonique.

Ces diverses injections de sérum glucosé ou de plasma ont d'autant plus d'intérêt que la règle de prudence du jeûne tant qu'il n'y a pas de franche amélioration, peut poser, au bout de deux à trois jours le problème de la réhydratation et de la nutrition.

d) CORTICOTHERAPIE par voie générale

L'emploi des hormones cortico-surrénaliennes dans les états de détresse néo-natale est logique; ces hormones ont pris en effet une place importante dans l'arsenal thérapeutique destiné à combattre l'état de choc et l'effondrement du système neuro-végétatif.

Cet emploi a fait l'objet de plusieurs travaux :

Citons la Thèse de G.REES-PHILIPPS, inspirée par J.BALMES (Montpellier 1958) et les publications de GIRAUD, COIGNET et ESPINAS (Marseille Juin 1960).

Dans l'ensemble les résultats de la corticothérapie des Etats de Détresse néo-natale, par voie générale, jouissent actuellement d'une appréciation nuancée.

L'effet parfois spectaculaire de l'Hémisuccinate d'Hydrocortisone intraveineux est inconstant et le plus souvent passager.

La cortisone intra-musculaire a une action beaucoup plus lente ; de même que le cortancyldonné per os à la dose de 2 à 3 mgr par Kg de poids et par 24 heures, elle garde sa valeur pour de nombreux auteurs, mais non comme médicament d'urgence.

°

° °

En conclusion à ces quelques notions théoriques sur les Etats de Détresse néo-natale, nous pouvons dire qu'une thérapeutique polyvalente de ces Etats est justifiée par la difficulté fréquente d'en analyser les composantes : lésions définitives, lésions réversibles, simples troubles fonctionnels.

Malgré les progrès considérables de ces dernières années, les thérapeutiques actuelles laissent persister une proportion non négligeable d'échecs, et s'il est permis de penser que parmi ceux-ci une part correspond aux cas ou tout est déjà perdu à la naissance, une autre part est peut être réductible par l'adjonction aux thérapeutiques classiques, d'une action à la fois rapide et durable contre les troubles neuro-végétatifs.

Nous avons vu d'une part la fréquence des désordres vasomoteurs et des lésions vasculaires au niveau du névraxe; d'autre part, le rôle important du système nerveux dans le déroulement des troubles fonctionnels et la constitution des lésions dans tout l'organisme.

C'est le rapprochement de ces faits avec l'action pharmacodynamique des dérivés cortisoniques injectés par voie intra-rachidienne, qui a servi de base à notre essai thérapeutique.

QUELQUES ASPECTS DE LA PHARMACODYNAMIE DES DERIVES CORTISONIQUES INJECTABLES PAR VOIE INTRA-RACHIDIENNE

I - Tolérance. Innocuité

C'est LUCCHERINI en 1954 qui introduisit dans la thérapeutique les injections intra-rachidiennes de dérivés cortisoniques actifs localement sur les tissus. Le produit utilisé était l'Acétate d'Hydrocortisone: cette thérapeutique avait une visée purement anti-inflammatoire analogue à celle de la corticothérapie locale, effectuée dans d'autres séreuses : synoviales, plèvres, péricarde.

Par la suite, la corticothérapie intra-rachidienne a été tentée dans la plupart des réactions inflammatoires localisées au névraxe, aux racines rachidiennes et surtout à leurs enveloppes méningées, avec des succès extrêmement intéressants dans plusieurs types d'affections, notamment dans les méningites bactériennes qui voient s'accélérer leur guérison biologique et diminuer considérablement les risques d'évolution vers un processus de fibrose.

Ce très large usage permet de réaffirmer aujourd'hui sur des bases solides, les conclusions princeps de LUCCHERINI sur l'innocuité de sa méthode :

- au point de vue clinique, absence de réactions secondaires sinon celles qui peuvent suivre toute ponction lombaire (dont on sait qu'elles sont moindres chez le nourrisson et le nouveau-né)

- au point de vue biologique, le risque infectieux est prévenu par l'asepsie habituelle et le cas échéant par l'adjonction d'une thérapeutique anti-infectieuse appropriée.

Les variations physico-chimiques et cytologiques dans le

sens d'une altération ou d'une aggravation des altérations antérieures du liquide céphalo-rachidien sont très rares. Dans les cas où des modifications provoquées par l'injection, du type hyperalbuminose et leucocytose se sont rencontrées, elles sont "discrètes et fugaces" (F.COSTE) et cette discrétion les oppose à l'effet inverse habituel de régression très nette de l'hyperalbuminose et de la pleiocytose des liquides céphalo-rachidiens inflammatoires.

II -

Le sort de l'hydrocortisone injectée par voie intra-rachidienne a été récemment précisé par deux auteurs Danois E.SKINHOJ et O.BUUS à l'aide de la méthode de BOJENSEN utilisée dans la détermination de petites quantités d'hydrocortisone, dans les liquides de l'organisme.

Une étude préliminaire a d'abord confirmé la faible perméabilité aux corticoïdes de la barrière méningée : on retrouve dans le liquide céphalo-rachidien le 1/4 environ de la concentration sanguine chiffre insuffisant pour obtenir une action pharmacodynamique locale.

Les variations de la teneur en hydrocortisone du liquide céphalo-rachidien après injection intra-rachidienne de 100 mgr d'acétate d'hydrocortisone, les prélèvements étant effectués par ponction lombaire, montrent que la diffusion est rapide et que la concentration obtenue au bout d'une heure correspond à un état d'équilibre. Il est remarquable que le taux des premières heures se maintienne presque cnnstant jusque vers le septième jour après l'injection (avec injectinn de 100 mgr. le chiffre obtenu chez l'adulte est aux environs de 500 microgrammes pour 100 ml de liquide céphalo-rachidien).

Après le septième jour, la baisse de concentration est assez lente de sorte qu'une teneur importante existe encore au treizième jour. Ce n'est qu'après le quatorzième jour que le taux descend au-dessous d'une valeur qu'on peut estimer active in situ. Parallèlement, a été notée l'absence d'augmentation de l'élimination urinaire de 17-hydro-xystéroïdes et 17-cétostéroïdes, confirmant le fait que la drogue reste cantonnée à l'intérieur de la barrière méningée.

Si la répartition dans le secteur superficiel du liquide céphalo-rachidien semble bonne, la diffusion au département profond du liquide céphalo-rachidien paraît plus aléatoire. 24 heures après l'administration de 100 mgr. d'hydrocortisone par voie lombaire, les auteurs ont trouvé 76 et 98 microgrammes pour 100 ml de liquide céphalo-rachidien à la ponction sous-occipitale et 11,4 microgrammes à la ponction ventriculaire de la corne postérieure (les chiffres physiologiques étant compris entre 1,8 et 7 microgrammes pour 100 ml de LCR).

A notre connaissance, ni les facteurs en cause dans cette diffusion aux cavités du névraxe ni le rôle du temps au-delà de la 24ème heure, n'ont été précisés.

Nous pouvons retenir de cette étude, la rapidité et la durée prolongée de contact de la drogue avec le névraxe et ses méninges après une seule injection et sa bonne diffusion tout au moins dans le secteur superficiel du liquide céphalo-rachidien.

III - L'action anti-inflammatoire dans l'hémorragie méningée

Cette action de l'injection intra-rachidienne d'hydrocortisone au cours des hémorragies méningées sous-arachnoïdiennes de l'adulte, a fait l'objet de la première partie de la thèse de E.

SPORTICHE (Toulouse 1960), qui conclut :

"l'hydrocortisone a exercé une influence spectaculaire sur la symptomatologie et l'évolution clinique de l'affection. Elle a exercé son action sur la confusion mentale, l'agitation motrice et psychique, atténué et fait disparaître les différents signes d'irritation méningée....

....Les constantes physiques et biologiques du liquide céphalo-rachidien sont restituées ad integrum".

S'il est vrai qu'il s'agit ici des hémorragies méningées de l'adulte, étrangères sous bien des rapports à celles du nouveau-né, ces dernières s'accompagnent également de réaction albumino-leucocytaire du liquide céphalo-rachidien.

TASSOWATZ en 1950 attribuait un rôle important à cette véritable méningite aseptique " consécutive à l'épanchement sanguin; aujourd'hui encore, la possibilité d'évolution d'une hémorragie méningée vers un blocage et une hydrocéphalie reste classique (ROSSIER)

Mais tout ceci nous semble surtout concerner les hémorragies méningées néo-natales franches; les formules de liquide céphalo-rachidien plus discrètement hémorragiques qu'on rencontre si souvent dans les Etats de Détresse, paraissent liées à la seule transsudation séro-hématique à travers les capillaires hyper-perméables.

Si des phénomènes inflammatoires ultérieurs restent possibles, c'est l'hyper-perméabilité capillaire qui est l'élément histopathologique essentiel et c'est contre elle qu'est dirigée notre thérapeutique intra-rachidienne.

IV - <u>Action de l'hydrocortisone sur la perméabilité capillaire.</u>

H.PONSOT dans sa Thèse (Nancy 1960) consacrée à l'étude du

"Traitement des états prétoxiques du nourrisson par l'injection intra-rachidienne de delta-hydrocortisone" préconise cette technique dans le but principal de combattre les troubles vaso-moteurs et humoraux au niveau des centres nerveux de la vie végétative.

Ce but est proche du nôtre, et nous emprunterons à H.PONSOT quelques uns des fondements expérimentaux de l'action de la cortisone et de ses dérivés actifs localement sur la perméabilité capillaire.

1°/ HALPERN et coll. publièrent en 1954 leurs conclusions sur le rôle des surrénales dans la régulation capillaire. Leurs expériences portaient sur la diffusion du bleu EVANS après injection intra-dermique d'histamine chez le rat et la souris.

Les résultats étaient les suivants :

- chez le rat : la perméabilité capillaire, chez le rat surrénalectomisé traité par la Cortisone, est deux fois moins importante que chez le rat normal; et trois fois moins importante que chez le sujet privé à la fois de ses surrénales et de la Cortisone.

2°/ J.KRAMAR et Mme SIMAY-KRAMAR aboutissent à des conclusions analogues en expérimentant sur le rat blanc.

Après avoir mesuré la résistance capillaire moyenne des animaux en utilisant une ventouse à dépression appliquée sur la peau, ils provoquent trois chocs différents sur trois lots de rats :

- choc anesthésique par anesthésie prolongée à l'Ether.
- choc chirurgical : en exécutant les temps opératoires nécessaires à la surrénalectomie mais sans effectuer

celle-ci.

- enfin surrénalectomie.

Au cours de chacun de ces chocs est effectuée une mesure de la résistance capillaire.

Les expériences sont ensuites reprises, mais accompagnées d'injections d'hormones: cortisone, ou A.C.T.H., ou DOCA.

Les résultats prouvent que seule la cortisone est capable d'éviter la "crise capillaire" au cours des chocs anesthésique et chirurgical, et de remonter à des valeurs normales la résistance capillaire des animaux surrénalectomisés.

3°/J.Y. MAC GRAW a montré la potentialisation de l'effet capillaro-protecteur de la cortisone par l'acide ascorbique.

4°/ On trouve par ailleurs dans la littérature, plusieurs études sur la diminution de perméabilité capillaire induite par les gluco-corticoïdes ,cette propriété étant considérée tantôt dans le cadre de l'action anti-phlogistique de ces hormones, tantôt isolément. Nous citons dans notre bibliographie quelques uns de ces ouvrages.

Le mécanisme de cette action des gluco-corticoïdes n'est pas encore complètement élucidé.

L.KORNEL et KIDNEY pensaient en 1959 que cette action pouvait être soit directe sur les terminaisons nerveuses de la paroi artériolaire ou les fibres musculaires elles-mêmes soit indirecte par augmentation de la sensi-

bilité des artérioles à la noradrenaline ou à d'autres vaso-constricteurs.

J.I.ROMANI oppose les minéralo-corticoïdes pro-inflammatoires qui augmentent la perméabilité capillaire au cortisol et à ses dérivés qui la diminuent. Ces effets seraient dus respectivement à la dépolymérisation et à la polymérisation des mucopolysaccharides de la substance fondamentale de la gaine conjonctive péri-capillaire.

V - Action directe sur les cellules des centres nerveux -

A coté de leur action vasculotrope mais retentissant directement sur le métabolisme des centres nerveux, les dérivés cortisoniques intra-rachidiens agissent peut-être directement sur les cellules de ces centres.

H.PONSOT émet cette hypothèse après expérimentation sur l'animal : en effet, dans un laps de temps assez court après l'injection intra-rachidienne d'hydro-cortisone chez le cobaye, PONSOT a retrouvé sur les coupes histologiques de la région hypothalamo-hypophysaire des images caractéristiques d'une activité neuro-secrétoire. Sans entrer dans le détail des conclusions que cet auteur en tire, disons seulement qu'il nous est intéressant de savoir que l'activité de certaines cellules nobles de l'hypothalamus ait pu être modifiée par l'injection intra-rachidienne d'hydro-cortisone.

Une deuxième hypothèse émise par PONSOT est celle d'une action sur les récepteurs chémo-sensibles épendymaires et sous-épendymaires. En effet,"comme l'a montré COLLIN en 1951, les messages recueillis par ces neurocytes sensibles aux agents hormonaux contenus

dans le liquide cephalo-rachidien, peuvent être transmis à distance au niveau de nombreux organes effecteurs par la voie végétative longitudinale para-épendymaire amyélinique ou Forciculus peri-épendymalis de KRUCKE (1949)".

Il s'agit d'une voie nerveuse descendante s'articulant avec des neurones des ganglions sympathiques périphériques, d'où partent les fibres innervant divers effecteurs viscéraux.

Si nous sommes ici dans le domaine des hypothèses, celles-ci expliqueraient peut être mieux qu'une simple action sur les troubles vaso-moteurs méningés, l'effet de l'injection intra-rachidienne de delta-hydro-cortisone dans plusieurs de nos observations.

°

° °

Avant d'exposer ces observations, signalons que nous avons fixé arbitrairement la dose d'Acétate de Delta-Hydrocortisone injectée par voie intra-rachidienne aux alentours de 1 à 1,5 mmgr par kg de poids, avec adjonction d'une dose équivalente de streptomycine (pour prévenir une éventuelle surinfection).

- O B S E R V A T I O N S -

OBSERVATION I - Claude P....

Prématuré né au septième mois d'une gestation normale.

A l'accouchement le 11 avril 1961 à 13 h, l'expulsion s'est prolongée pendant une heure.

A la naissance l'enfant a crié tout de suite, mais était légèrement cyanosé et cinq heures après il est admis dans le Service des Prématurés. Poids de naissance 2050 gr.

A l'entrée on note : cyanose généralisée,
gémissement permanent
tachycardie à 135
polypnée superficielle
hypothermie 35°,8

On pratique le traitement habituel : injections intra-musculaires de vitamine K1, d'adrénoxyl, de solurutine, de pénicilline, oxygénation et réchauffement en incubateur, plus 4 mgr de cortancyl per os par 24 h.

A 19 heures l'état restant peu modifié, on pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide contenant 2 gr. d'Albumine, et 1340 hématies non altérées.

En meme temps on injecte par voie intra-rachidienne 4 mg. de Delta-Hydrocortisone et 4 mg de streptomycine.

A 22 heures, on note :

- un rythme respiratoire normal
- bonne coloration
- position de repos

Le lendemain, l'examen de l'enfant est négatif, mise à part une légère hypotonie.

Il n'y aura aucun incident par la suite et l'enfant sort du Service le 27 mai 1961, avec un poids de 2.900 gr.

OBSERVATION N°2 - Patrick M.....

Jumeau et Prématuré né au huitième mois d'une grossesse par ailleurs normale, accouchement normal pour le frère de Patrick qui ne présentera pas d'incident par la suite.

Patrick est né le deuxième, il a crié tout de suite mais était cyanosé à sa naissance, le 1er avril 1961 à 11 heures. Le

poids de naissance était de 1850 gr.

Il est admis le même jour dans le Service des Prématurés, où l'on note :

- assez bon aspect; fontanelle, tonus, réflexes néo-nataux normaux, examen viscéral négatif.

Le 2 avril le comportement est normal.

Le 3 soit 48 heures après sa naissance, l'enfant présente trois crises d'apnée avec cyanose se succédant à une heure d'intervalle environ, et durant 2 à 3 minutes; ces crises cèdent après stimulation cutanée et injection de Camphophylline.

Après la troisième crise, on pratique une Ponction Lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien clair contenant 0,60 gr d'Albumine, 0,50 gr de Glucose et aucun élément.

On injecte en même temps par voie intra-rachidienne 4 mg de Delta-Hydrocortisone et 4 mg de streptomycine.

Par la suite, on ne note plus aucun incident, jusqu'à la sortie de l'enfant le 7 mai avec un poids de 2700 gr.

OBSERVATION N°3 - James C.....

Prématuré né au début du huitième mois d'une gestation normale.

Au cours du travail la Mère a reçu trois injections intra-musculaires d'extrait post-hypophysaire : 2 unités + 5 unités + 5 unités. A l'expulsion elle a reçu en outre du Chloro-Kelene.

L'enfant était cyanosé à la naissance, cyanose ne disparaissant que partiellement par l'oxygénation. Poids de naissance 2300 gr

A l'entrée dans le Service des prématurés, trois heures environ après sa naissance, on note :

- cyanose intense
- polypnée surperficielle
- gémissement continu
- agitation.

Une ponction lombaire ramène un liquide hémorragique où l'analyse montrera la présence de :

- 1450 hématies plus ou moins altérées
- 45 leucocytes
- 2,80 gr d'albumine
- 0,65 gr de glucose.

Pendant le travail, la mère a reçu en injection intramusculaire cinq unités d'extrait post-hypophysaire et 2 ml de Spasmalgine, pour irrégularité des contractions utérines.

A la naissance l'enfant a crié de suite et l'état a été jugé normal. Le poids était de 1.900 gr.

Vers la douzième heure on remarque une polypnée, de l'agitation, une cyanose des extrêmités.

Peu de temps après, l'enfant est reçu dans le Service des Prématurés. A son entrée on note :

- aspect médiocre, avec cyanose discrète généralisée plus intense aux extrêmités. Sclérème modéré. Crises d'agitation avec cris plaintifs, entrecoupées de phases d'Hypotonie. Parmi les réflexes néo-nataux seul le Grasping est faiblement présent.

Il existe une polypnée superficielle, une hypothermie à 35°7 une bradycardie à 85 avec des bruits bien frappés.

On pratique le traitement habituel : oxygénation en incubateur, Pénicilline, Cardéral 0,02 Vitamine K1 Adrénochrome, Solurutine.

Le lendemain, soit dix heures après son entrée, l'état semble plus grave, l'enfant est cyanosé en permanence et très hypotonique.

On pratique une ponction lombaire ramenant un liquide xanthochromique contenant quelques hématies altérées et 2,40 gr d'Albumine. On injecte en même temps par voie intra-rachidienne 3 mg de Delta Hydro-cortisone et 3 mg de streptomycine.

Aucune amélioration dans les heures qui suivent, l'état continue de décliner vers le coma et la mort qui survient 36 heures environ après la naissance de l'enfant.

OBSERVATION N°6 : Thierry F....

Enfant né par Césarienne pour placenta praevia , à la fin du huitième mois d'une grossesse par ailleurs normale, le 6 juin 1961 à 16 h.30.

On note un léger retard du cri, mais pas de réanimation.

Le poids à la naissance est de 2100 gr.

L'enfant est adressé au Service des prématurés ou il entre le même jour à 20 h. On note à ce moment

- cyanose des extrêmités
- gémissement
- hypothermie 35°5
- hypotonie

L'enfant reçoit le traitement habituel : réchauffement et oxygénation en incubateur, vitamine K1, Adrénoxyl, Solurutine et Pénicilline 100.000 unités.

Le 7 juin à 9 h, l'enfant s'est réchauffé (36°5), mais il persiste une légère cyanose des extrêmités, et on note surtout une polypnée superficielle et irrégulière.

Une ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien xanthochromique contenant : hématies altérées 125
leucocytes 7
albumine 2,40 gr
glucose 0,55 "

On pratique en même temps une injection intra-rachidienne de 3 mgr de Delta-Hydrocortisone et 3 mg de streptomycine et on ajoute au traitement déjà en cours 0,02 de Gardénal per os.

Dans les douze heures suivantes, le rythme respiratoire se régularise, le gémissement cesse très rapidement, l'enfant est moins hypotonique, la cyanose a disparu.

Dans les jours qui suivent, le comportement est normal et la courbe de poids satisfaisante.

En résumé, il s'agit d'un prématuré né par Césarienne présentant un état de choc et une Hémorragie méningée, vérifiée à la ponction lombaire, dont l'état inquiétant durant les 20 premières heures de sa vie environ, cesse de l'être 12 heures après l'injection intra-rachidienne de delta-hydrocortisone.

OBSERVATION N°7 - Stéphane V....

Prématuré né à la fin du septième mois d'une grossesse apparemment normale, le 30 juin 1961 à 20 heures.

Pas de renseignements précis sur l'accouchement et l'état à la naissance. Le poids de l'enfant était de 1800 gr.

A l'entrée dans le Service, trois heures après sa naissance, on note un gémissement presque continu, une respiration difficile avec dépression inspiratoire très marquée du creux épigastrique, une cyanose des extrêmités, par ailleurs bradycardie à 80, réflexes archaiques difficiles à obtenir.

On pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien xanthochromique contenant à l'analyse 2 gr 40 d'albumine, et d'assez nombreuses hématies altérées.

On injecte en même temps par voie intra-rachidienne 3 mg de Delta-hydrocortisone et 3 mg de streptomycine.

On pratique par ailleurs le traitement habituel en pareil cas, comprenant l'Oxygénothérapie en incubateur, l'injection d'anti-hémorragiques et de pénicilline.

Le 1er juillet à 8 h. l'enfant est en position de repos, la coloration bonne, la respiration ne présente plus que des pauses normales, avec un tirage moins important, l'examen neurologique et l'examen viscéral sont négatifs.

Par la suite, le comportement est normal et la courbe de poids satisfaisante.

Un mois après la sortie de l'enfant, une réhospitalisation pour épisode diarrhéique banal permet de noter un état neurologique normal, (avec cependant un recul trop bref pour préjuger de l'avenir).

En résumé, il s'agit d'un prématuré présentant trois heures après sa naissance un Etat de détresse complexe, avec troubles respiratoires évoquant une Atélectasie et Hémorragie-Méningée discrète à la ponction lombaire.

Huit heures après l'injection intra-rachidienne de delta-hydrocortisone, les troubles ont en majeure partie disparu.

OBSERVATION N°8 - Daniel P....

Enfant né à terme et après une grossesse normale. A la naissance il a crié tout de suite, et il s'est comporté normalement durant les quatre ou cinq premières heures. Le poids était de 2.850 gr.

Vers la sixième heure, l'état général s'altère progressivement : il apparaît une polypnée superficielle entrecoupée de pauses et de gémissements qui deviennent continus, tandis que le teint est grisâtre.

C'est dans cet état que l'enfant entre dans le service, où l'on note de plus : réflexes néo-nataux lents à obtenir, rythme cardiaque instable entre 90 et 120, oscillations vaso-motrices au niveau des téguments, examen négatif par ailleurs.

On pratique le traitement habituel, et comme six heures après soit quatorze heures après la naissance, aucune amélioration n'est perceptible, on fait une ponction lombaire qui ne ramène que quelques gouttes d'un liquide céphalo-rachidien clair paraissant albumineux, mais dont la quantité est trop faible pour l'analyse.

On injecte en même temps par voie intra-rachidienne 3 mg de Delta hydro-cortisone, et 3 mg de streptomycine.

Dans les heures qui suivent, l'enfant se recolore la respiration prend un rythme physiologique , et les gémissements cessent. Par la suite, pas de rechute, le comportement de l'enfant restera normal jusqu'à sa sortie, quelques jours après.

OBSERVATION N°9 - André B.....

Enfant né par césarienne pour viciation pelvienne, quinze jours avant le terme d'une grossesse normale.

A la naissance: cri immédiat,bonne coloration, poids : 2700gr

Six heures environ après la naissance, apparaissent une polypnée rapidement intense, et des gémissements.

L'enfant entre dans le Service peu de temps après le début des troubles. Il est alors pâle, polypnéique, et on note de plus une hypotonie, des réflexes néo-nataux faiblements présents, une hypothermie à 35°,8, Le coeur est rapide, vers 130, le reste de l'examen est négatif.

On pratique un traitement comprenant . réchauffement et oxygénation discontinue en incubateur, gardénal 0,04 par 24 heures. Vitamine K1 Adrénochrome, Solurutine et Pénicilline 200.000 unités.

Trois heures après l'entrée, l'état étant inchangé on pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide clair et contenant 3 gr d'Albumine.

On injecte en même temps par voie intra-rachidienne 4 mg de Delta Hydro-cortisone et 4 mg de streptomycine.

L'amélioration est alors rapide : les gémissements cessent, les rythmes respiratoire et cardiaque s'apaisent, la coloration est meilleure, et trois heures après l'état est rassurant il ne persiste plus comme trouble qu'une certaine hypotonie.

Par la suite il n'y aura plus aucun incident, et l'enfant pourra sortir du service une semaine après, avec une courbe pondérale satisfaisante.

OBSERVATION N°IO - Christophe P....

Enfant né au terme d'une grossesse normale, le 8 avril 196I à 18 h.45

L'accouchement aurait été normal et le cri immédiat, mais on note une légère cyanose à la naissance.

Le poids de naissance était de 2600 gr

A l'entrée dans le service 4 heures après sa naissance, on note

- aspect général très médiocre,
- cyanose généralisée d'intensité moyenne
- respiration très irrégulière
- gémissement continu
- agitation.

On pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien xanthochromique dans lequel l'analyse montrera la présence de : hématies 1275
leucocytes 25
Albumine 2,10 gr
Glucose 0,60 gr

On injecte en même temps par voie intra-rachidienne 4 mg de delta-hydrocortisone et 4 mg de streptomycine.

On pratique par ailleurs le traitement suivant : vitamine K1, solurutine, Adrénoxyl, Pénicilline 200.000 unités, cortancyl per os 4 mg par 24 heures, oxygénothérapie en incubateur.

A 22 heures, la coloration de l'enfant est devenue normale, l'agitation a cessé, la respiration présente un rythme physiologique.

Le lendemain, l'examen neurologique de cet enfant est normal, on note seulement des réflexes ostéo-tendineux vifs.

Par la suite l'évolution est favorable, l'enfant est revu le 10 juin 1961 à la consultation, avec un poids de 4500 gr et un examen négatif. Il faut remarquer cependant que ce délai est insuffisant pour exclure l'apparition possible de séquelles de son Hémorragie-Méningée.

OBSERVATION N°11 - Raphaelle P....

Absence de renseignements précis sur la grossesse; il ne semble seulement pas y avoir eu d'accidents cliniques, ni de signes de toxémie gravidique.

L'accouchement aurait été légèrement prématuré, il n'y aurait pas eu d'anomalies du travail, mais on signale que le liquide amniotique était fortement teinté. L'enfant est née avec un circulaire serré du cordon et en état de mort apparente.

Elle a été réanimée dix minutes environ, par aspiration, mise sous l'oxygène, respiration artificielle, injection de Coramine et de Lobéline. On note ensuite la persistance d'une respiration très médiocre et de cyanose. Le poids de l'enfant est de 2950 gr.

A l'entrée dans le service 12 heures après sa naissance, l'enfant est cyanosée, inerte, La respiration est superficielle, entrecoupée de pauses et accompagnée de gémissement.

On note une hypotonie importante et une areflexie.

Une ponction lombaire ramène un liquide sanglant, incoagulable. On injecte en même temps 4 mgr. d'acétate de Delta-Hydrocortisone et 4 mg de streptomycine intra-rachidiens. On injecte à l'enfant vitamine K1, solurutine, adrénoxyl et pénicilline par voie intra-musculaire, et on la place sous l'oxygène.

La situation n'étant pas meilleure dix heures après l'entrée on renouvelle l'injection de delta-hydrocortisone intra-rachidienne, sans qu'aucune amélioration ne se dessine jusqu'à la mort de l'enfant, qui survient 23 heures après son entrée dans un état asphyxique, et 38 heures environ après sa naissance.

En résumé, il s'agit donc d'une enfant née près du terme, ayant manifestement souffert au cours de l'accouchement, en état de mort apparente à sa naissance, et présentant une hémorragie-méningée massive d'évolution fatale.

OBSERVATION N°I2 - Hervé L.....

Enfant né par césarienne pour bassin rétréci, au terme d'une grossesse normale le 12 avril 1961

Le cri a été immédiat, et l'état jugé normal, jusqu'au deuxième jour de la vie, où apparaît assez rapidement un ictère assez intense. Le poids de naissance était de 3I00 gr.

Le troisième jour, l'ictère n'a pas augmenté mais apparition de troubles neurologiques : plafonnement des yeux et crises d'hypotonie qui motivent l'hospitalisation.

Peu de temps après son admission dans le Service, l'enfant fait une crise convulsive généralisée cédant après 20 minutes environ au Gardénal intra-musculaire (0,06 IM).

Devant l'intensité modérée de l'ictère, et l'absence de causes hématologiques patentes d'hémolyse, on pense que les troubles nerveux en sont indépendants.

On pratique une ponction-lombaire qui ramène, chez cet enfant ictérique, un liquide teinté, contenant 1gr. d'albumine 0,50gr de glucose et quelques hématies. On injecte en même temps par voie intra-rachidienne 4 mg de delta-hydrocortisone et 4 mg de streptomycine et on commence par ailleurs le traitement habituel : Pénicilline 200.000 unités, cortancyl 8 mg, per os par 24 heures, Gardénal per os 0,04.

On n'observe pas de récidive des convulsions. Le lendemain

l'enfant reste seulement un peu hypotonique, ses réflexes sont lents à obtenir, les mouvements sont normaux, tandis que le Laboratoire confirme une bilirubinémie très inférieure à la limite de sécurité (45 mg.).

OBSERVATION N°13 - Anne-Marie C...

Enfant née à terme le 8 juin 1961 à 22 heures.

La grossesse a été normale, l'accouchement rapide, avec une dilatation durant trois heures et une expulsion durant cinq minutes.

La mère a reçu au cours du travail deux unités de post-hypophyse intra-musculaire et une ampoule de spasmalgine.

L'enfant était cyanosée à la naissance, elle a crié avec un retard de quelques minutes, après désobstruction, injection de coramine et oxygénation en incubateur. Poids de naissance 2900gr.

A l'entrée dans le Service, quatre heures après sa naissance, on note :

- cyanose généralisée d'intensité moyenne,
- agitation,
- polypnée superficielle et irrégulière,
- tachycardie,
- hypertonie.

On pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien s'écoulant rapidement, xanthochromique, où l'analyse montrera la présence de quelques hématies plus ou moins altérées,

et de 1,50 gr d'Albumine.

On injecte en même temps par voie intra-rachidienne 4 mg. de delta-hydrocortisone et 4 mg de streptomycine.

On met en route le traitement habituel par ailleurs,
oxygénation en incubateur
vitamine K1, adrénoxyl et solurutine intra-musculaires,
Pénicilline intra-musculaire 200,000 unités,
Cortancyl per os 5 mg. par 24 heures.

Le 9 juin à 9 heures, la cyanose a disparu, l'enfant est calme, la respiration a un rythme physiologique, la température est normale. Le tonus est sensiblement normal, les réflexes archaïques sont présents, les rotuliens un peu exagérés.

Dans les jours qui suivent, pas de nouveaux troubles, évolution favorable.

En résumé, il s'agit donc d'une enfant née à terme après un accouchement rapide, cyanosée à la naissance et présentant des troubles neurologiques précoces avec liquide céphalo-rachidien sub-normal, dont l'état est transformé six heures après l'injection intra-rachidienne.

TABLEAU SYNOPTIQUE RESUMANT LES OBSERVATIONS

	P.N.	Accouchement	Délai d'apparition des accidents	Signes	L.C.R.	Date injection I.R.	Retour aspect normal	Evolution
Christophe P.	2600	norm (?)	6 heures	Cyanose Gémissements Agitation	1275 H	10e Heure	3 heures	survie
Eric C..	2150	gemellaire	18 H	Cyanose polypnée hypertonie	Xantho Alb.1,50	31e H	3 H	survie
Claude P.	2050	expulsion longue	immédiat	Cyanose gémissement polypnée hypothermie	1340 H Alb.2	7e H	3 H	survie
Patrick M.	1850	gemellaire	48 H	apnée, cyanose	H = 0 Alb.0,60	49e H	pas de nouvelle crise	survie
Stéphane V.	1800	?	immédiat	cyanose gémissement tirage	Alb.2,40 Hématies Altérées+	3e H	6 H	survie
Thierry F.	2100	Césarienne (placenta praevia)	immédiat	hypothermie hypotonie gémissement	H = 125 Alb.2,40	21e H	12 H	survie
James C.	2300	post-Hypoph. anesthésie	immédiat	cyanose polypnée gémissement	1450 H Alb.2,80	3e H	pas d'amélioration	décès à la 9è H.
Hervé L.	3100	Césarienne	2 jours	ictère hypotonie convulsions	Alb.1 H = 135	3e jour	pas de nouvelles convulsions	survie
Raphaelle P.	2950	circulaire du cordon	immédiat mort apparente	cyanose hypotonie gémissement	Hémorragique	14e et 24e H	pas d'amélioration	décès à la 38e heure
A.Marie C.	2900	rapide hypophyse spasmalgine	immédiat	cyanose polypnée agitation	Alb.1,50 Hém ++	4e H	6 H	survie
Bernard C.	1900	post-hypoph spasmalgine	12 H	cyanose, polypnée, agitation	Hématies+ Alb.2,40	24e H	pas d'amélioration	décès à la 36e H.
Daniel P.	2850	normal	6 H	gémissements, polypnée	?	14e H	3 H	survie
André B.	2700	Césarienne	6 H	gémissements paleur, polypnée	Alb.3	9e H	3 H	survie

- C O N C L U S I O N S -

Les états de détresse néo-natale répondent à des facteurs étio-pathogéniques variés dans leur nature, leur date d'incidence par rapport à la naissance, et leurs modalités d'action.

Pourtant ces états présentent des aspects cliniques souvent assez semblables, témoins d'une physio-pathologie relativement peu variée, où la souffrance des centres nerveux semble tenir entre autres troubles, une place importante. L'anatomie pathologique apporte également un argument de fréquence en faveur des lésions du névraxe et des dysfonctionnements vaso-moteurs survenant à son niveau.

Dans la mesure où les lésions ne sont pas déjà fatales à l'heure de la thérapeutique, il nous a semblé intéressant d'essayer de lutter contre les désordres vaso-moteurs au niveau du névraxe et contre les phénomènes d'oedème cérébral, par l'injection intra-rachidienne d'Acétate de Delta-Hydro-cortisone dont la diffusion dans les espaces sous-arachnoïdiens est rapide et durable, et les propriétés pharmacodynamiques en rapport avec le but proposé.

Chez les treize nouveaux-nés dont sept prématurés, et six enfants de poids normal, dont nous rapportons ici les observations, la thérapeutique habituelle fut ainsi complétée par l'injection intra-rachidienne d'Acétate de Delta Hydrocortisone à une dose d'environ 1,5 mg par kg de poids.

Dans les cas d'évolution favorable, le retour vers un état clinique normal s'est déroulé en un seul temps, et sans rechute ultérieure. Le délai de régression des troubles apparents nous a paru réduit par comparaison avec l'évolution habituelle de cas

similaires, avec en particulier, en quatre à six heures en moyenne, sédation de l'agitation et de l'hypertonie, régularisation du rythme respiratoire et disparition de la cyanose.

Aux cas dont l'évolution défavorable ne fut pas influencée, correspondaient au cours de cette brève expérimentation, soit une Hémorragie méningée massive vérifiée à la ponction lombaire, soit la notion d'un traumatisme obstétrical notable.

Ajoutons que dans tous les cas, cette thérapeutique nous a semblé inoffensive et n'apportant pas de traumatisme supplémentaire à ces nouveaux-nés dont l'état justifiait une Ponction lombaire.

Une expérimentation plus large permettrait peut-être d'apprécier l'influence éventuelle de cette adjonction thérapeutique sur la mortalité au cours des Etats de détresse néo-natale, et de noter si au raccourcissement de l'état clinique de souffrance neurologique, vient correspondre une diminution dans la fréquence ou l'intensité des séquelles.

VU le Doyen

BINET

VU le Président

LAMY

VU le Recteur

Jean ROCHE

- B I B L I O G R A P H I E -

ARON E - 1.- "La thérapeutique anti-phlogistique" Journées médicales de France, Clermont-Ferrand 17-21 mai 1956 Rapports p.597.
2.- Les propriétés biologiques des corticostéroïdes indications générales et contre indications.
Ouest Médical n°22 - 25 novembre 1959 p.717

AKERREN Y et FURSTENBERG ? - J.Obs. et gynéco.-Brit.Emp. Octobre 1950,57 - 705-713.

ALISON F -"Le nouveau-né traumatisé"
in "Problèmes néo-nataux" 1955- Masson édit.

BALMES J. et LEVY A.- "Les cyanoses du nouveau-né"
Pédiatrie 1 III - n°1-2-1948
J.BALMES : hormonothérapie cortico-surrénale en pathologie néo-natale.Arch.F. 1.Ped.XIV -4-1957

BLOXSOM A- "Difficulty in Beginning respiration in enfant delivered by cesarean section".
J.Pediat.(U.S.A.) 1942,21-215.

BOUILLET J.Y- "Etudes comparées des différents dérivés cortisoniques injectables par voie intra-rachidienne, dans le traitement des lombo-sciatiques".
Thèse Paris 1960.

COSTE F et coll - "A propos d'un accident de radiculographie"
Revue du rhumatisme, 28-2 : 32 Janvier-Février 1961

GIRAUD P,COIGNET J, ESPINAS J - "Utilisation des corticoïdes pour le traitement des Prématurés et des débiles"
- Arch.Française de Pédiatrie. XVII - 8 - 1111-septembre-octobre 1960
- La semaine des hôpitaux (Annales de Pédiatrie) 59-12-3.390-24 décembre 1960.

GRAW J.Y Mac - Laval Médical, mai-sep.59 janvier 1960

GRISLAIN J.R.-"Thérapeutique et prophylaxie de l'anoxie néo-natale" 14ème Congrès des Pédiatres de Langue Française BRUXELLES 1953.Rapports.
- "Thermorégulation et incubateurs" -Semaine des Hôpitaux-10 octobre 1951 n°27.

HALPERN R.N, BIOZZI, BENACERRAF, BRIOT - "Rôle des surrénales dans la régulation de la perméabilité capillaire" -Semaine des Hopitaux -25 avril 1954. p.1545

KRAMAR J., Mme SIMAY-KRAMAR -"The effet of adrenalectomy, surgical trauma, and ether anesthésia upon the capillary resistance of the albino rat".
Endocrinology 52, 1953, p.453-462.

KREISLER L- "Le système nerveux du Prématuré"

Semaine des Hôpitaux de Paris - 10 oct.I95I n°27

LACOMME M - "Etiologie de la prématurité et sa prophylaxie prénatale".
Semaine des hôpitaux de Paris - 10 oct.5I - n°27

LANTUEJOUL P.-"L'accouchement du Prématuré
L'hôpital 1953, 4I, 7-9.

LUCCHERINI T.- "Premières observations sur l'emploi de l'hydrocortisone par voie intra-rachidienne".
il-policlinico (SEZIONE pratica) vol.6I-n°29 19 juillet 1954-84I.
"Premiers résultats sur l'emploi de l'hydrocortisone par voie intra-rachidienne".
Revue du rhumatisme -Décembre 1954-p.809.

LELONG M.- " Définition, critères et fréquence de la prématurité"
In Semaine Hôpitaux de Paris -10 oct.5I - n°27

LELONG M. et LAUMONIER R. - "La signification des membranes hyalines chez le nouveau-né".
Etudes néo-natales, vol.2 - n°1 -mars 1953 - p.3-I8

LELONG-ROSSIER- LAUMONIER.R - "Remarques sur l'anoxie néo-natale".
14ème congrès BRUXELLES I953- communications p.36.

MAYER M.- "Protection du prématuré au cours de la parturition"
Semaine hôpitaux de Paris - 10 oct.6I n°27.

PENTCHNICK P. - "Les corticostéroïdes dans le traitement des maladies infectieuses"
Médecine et hygiène 430 - 20 mai 1959 - 255.

PIERRET R.,BRETON A., LEFEBVRE G. (Lille) - "L'apnée avec cyanose du nouveau-né"
Congrès de Bruxelles 1953- Communications p.6I "

"Etude oscillographique du couple cardio-respiratoire chez les prématurés"
Pédiatrie I - XIII -n°7 - 1958

"Le syndrôme d'épuisement du prématuré".
In Semaine des hôpitaux de Paris - 73I7 - 10 décembre 1955.
3.943

PONSOT H - "Contribution à l'étude du traitement des états prétoxiques du nourrisson, par l'injection intra-rachidienne d'Acétate de Delta Hydrocortisone - ".
Thèse Nancy 27 juin 1960.

REES-PHIPPS G.- "Bilan des connaissances actuelles sur les cortico-surrénales de l'adulte et du nouveau-né. L'homonothérapie cortico-surrénalienne en pathologie néo-natale".
Thèse MONTPELLIER - 18 juillet 1958.

RIBADEAU-DUMAS L.-LANTUEJOUL P. et HERAUX A - "Anatomie-pathologique de l'anoxie du nouveau-né".
Gynécologie -obstétrique 1950 - p.243-358.

ROSSIER A.- "L'hémorragie cérébro-méningée du Prématuré"
EMC-I-4002 - S 50 (1959)
"La respiration du prématuré ,étude clinique" -
Semaine des Hopitaux PARIS - 10 octobre 5I - n°27

ROMANI JD - "Contribution à l'étude de l'action des corticoïdes anti-phlogistiques sur la dynamique des processus inflammatoires".
La semaine des hôpitaux -30-34-2.I43-2I5I 26 mai 1954.

ROVINSKI J - Mlle TREBOLLE - "Essai de traitements par le Largactil des accidents cérébro -méningés du prématuré".
Pédiatrie -I-X N°5 -1955.

ROYER et AICARDI J - "Le collapsus chez l'enfant"
Revue du praticien 11 oct.I960

SKINHOJ E., BUUS O.- "Quelques problèmes de l'administration intra-rachidienne de l'Hydrocortisone"
Médecine et Hygiène, 49I-I4I-22 février 196I

SMITH C.-"The physiology of the new born infant "
Springfield 1946.
"Physiologic Background of fetal anoxia at birth and cyanosis of the new born".
Am.J.dis.Child 1950- 79- I

SPORTICHE E - "Nouvelles indications de la corticothérapie intra-rachidienne en neurologie. Hémorragies méningées et lipiodo-diagnostic des compressions médullaires".
Thèse Toulouse 1960

TASSOWATZ B. et S. (BELGRADE I950) - "L'hémorragie méningée du nouveau-né"
Arch.française de Pédiatrie - tome 8 n°5 195I, p.525

THAON M.- "Le coeur du prématuré nouveau-né "
Semaine des hôpitaux de Paris 10 oct.5I - n°27

WEISSMANN-NETTER R.-"Les injections intra-rachidiennes d'Acétate d'Hydrocortisone".
Semaine des hôpitaux p.49-50 - 26 - 30 août 1957 229I.

YLPO - Acta Paed 1935 - 17 suppl. I ,I22

Hydrocortisone et autres dérivés cortisoniques utilisés par voie intra-rachidienne.
In Bulletin et Mémoire de la société médicale des Hopitaux de Paris - 1959 -n°22-23

Communications et rapports au XIV me Congrès des Pédiatres de Langue Française, Bruxelles 1953:

- CHAPTAL J., CONTAMIN F., FLEURY J., HERAUX A., FEUILLEN Y.M., MINKOWSKI, TARDIEU G., TURPIN R.

TABLE DES MATIERES

	pages
PREMIERE PARTIE	
- Introduction	2
- Clinique	4
- Etiologie	8
- Anatomie pathologique	I0
- Fréquence	I3
- Pathogénie	I5
- Thérapeutiques	23
DEUXIEME PARTIE	
- Quelques aspects de la pharmacodynamie des dérivés cortisoniques injectables par voie intra-rachidienne	32
- Observations	40
- Conclusions	52
- Bibliographie	54